

## CASE REPORT

## 原発性か転移性かの判断に苦慮した肺絨毛癌の1例

高田昌彦<sup>1</sup>・眞庭謙昌<sup>2</sup>

## Metastasis and the Primary Tumor Were Barely Indistinguishable in a Patient with Pulmonary Choriocarcinoma: a Case Report

Masahiko Takata<sup>1</sup>; Yoshimasa Maniwa<sup>2</sup><sup>1</sup>Department of Thoracic Surgery, Kita-harima Medical Center, Japan; <sup>2</sup>Department of General Thoracic Surgery, Kobe University Graduate School of Medicine, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** In female patients, choriocarcinoma most commonly occurs from the trophoblasts and is associated with gestation. Primary pulmonary choriocarcinomas are very rare. We herein report a case of pulmonary choriocarcinoma in which the primary tumor was barely distinguishable from a metastatic tumor. **Case.** A 36-year-old woman who underwent an induced abortion due to a partial hydatidiform mole between two normal pregnancies was referred to our hospital because of a well-defined mass shadow (26 × 21 mm) in the lower lobe of the right lung. She developed amenorrhea one month later, and a pregnancy test was positive. She was referred for a gynecological examination at our hospital on the suspicion of an extrauterine pregnancy after a sonographic examination did not reveal an embryo. Although a high serum level of human chorionic gonadotrophin (hCG) was found, a gynecological examination revealed no pelvic abnormalities. Tumor enlargement was found on a chest roentgenogram two months later (31 × 25 mm). Bronchofiberoscopy did reveal any malignancy. The high uptake of FDG in the tumor was observed on PET-CT. A malignant tumor was strongly suspected; thus, lower lobectomy of the right lung was performed. The tumor was microscopically and immunohistochemically diagnosed as a choriocarcinoma. The postoperative serum hCG level dropped to normal levels, and adjuvant chemotherapy consisting of methotrexate, etoposide and actinomycin D was administered three times. Recurrence has not been observed in the year after surgery. The tumor was first diagnosed as being metastasis from the hydatidiform mole. It was difficult to diagnose as a primary pulmonary choriocarcinoma because there were no other tumors in the lung, and there were no apparent primary lesions in the pelvic cavity. We clinically concluded that the tumor was derived from trophoblasts, because the low frequency of primary pulmonary choriocarcinoma as well as her history of pregnancy. Thus, the tumor was considered to have originated from the chorionic tissue in normal pregnancy, not from the hydatidiform mole, due to the normal serum hCG level after the abortion of the mole.

(JLCC. 2016;56:268-272)

**KEY WORDS** — Pulmonary choriocarcinoma, Hydatidiform mole, Lung tumor

Corresponding author: Masahiko Takata.

Received December 30, 2015; accepted April 19, 2016.

**要旨** — **背景.** 絨毛癌は通常、妊娠時の絨毛細胞から発生する腫瘍である。一方極めて稀だが肺原発の報告もある。今回その発生に関し、肺原発か転移性かの判定に苦慮した肺絨毛癌の1例を経験したため、報告する。**症例.** 36歳女性、2度の正常分娩の間に胎状奇胎の治療歴あり。検診で右肺に境界明瞭な26mmの腫瘍を指摘された。翌月無月経となり婦人科を受診、妊娠反応陽性で血中hCG

は高値だが、胎芽は認められなかった。検診の4ヶ月後、右肺腫瘍は31mmに増大、気管支鏡検査では確定診断に至らず、FDG-PETではSUV max 8.73の高集積を認めた。肺門や縦隔リンパ節および骨盤腔などの他部位に集積を認めなかった。悪性腫瘍を疑い右下葉切除を施行した。組織学的に絨毛癌と診断され、化学療法を3コース施行した。血中hCGは術直後より正常化し、術後1年再

<sup>1</sup>北播磨総合医療センター呼吸器外科；<sup>2</sup>神戸大学大学院呼吸器外科学分野。

論文責任者：高田昌彦。

受付日：2015年12月30日、採択日：2016年4月19日。

発を認めていない。本症例は当初奇胎の肺転移と肺原発の鑑別が問題となった。しかし妊娠歴と肺原発の頻度が極めて低いことから絨毛細胞由来と判断、さらに奇胎掻爬後に血中 hCG は正常化し、その後に挙児歴があること

から、奇胎由来ではなく、その後の妊娠時の絨毛組織由来と考えた。

**索引用語**——肺絨毛癌、胎状奇胎、肺腫瘍

## はじめに

絨毛癌は絨毛細胞よりなる悪性腫瘍で、妊娠性と非妊娠性に大別される。そのほとんどが妊娠性で、これまでは胎状奇胎に続発するものが多いとされていたが、最近ではそれ以外の妊娠を原因とする症例が増加している。<sup>1</sup> 絨毛組織は血行性に転移しやすく、出産後に消失するという特徴があるので、子宮に原発巣を認められず、肺などの子宮以外の場所で転移性絨毛癌として発見されることも稀ではない。<sup>2</sup> 一方肺原発の絨毛癌の報告も散見するが、その頻度は極めて低い。<sup>3</sup>

今回、胎状奇胎と複数回の妊娠歴を有する女性に発生した肺絨毛癌に対し、発生原因の考察に苦慮した1例を経験したので報告する。

## 症 例

症例：36歳，女性。

主訴：胸部異常影。

既往歴：慢性関節リウマチ。

妊娠・出産歴：正常分娩2回(2005年，2011年)．2007年流産，2009年部分胎状奇胎。

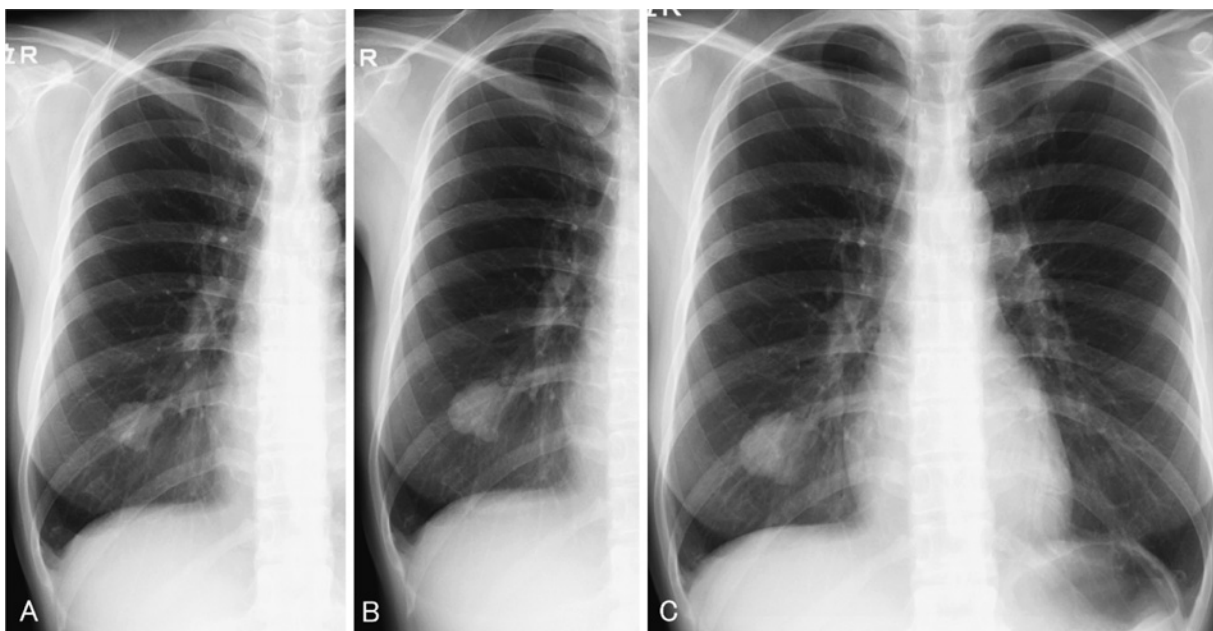
喫煙歴：なし。

家族歴：特記すべきことなし。

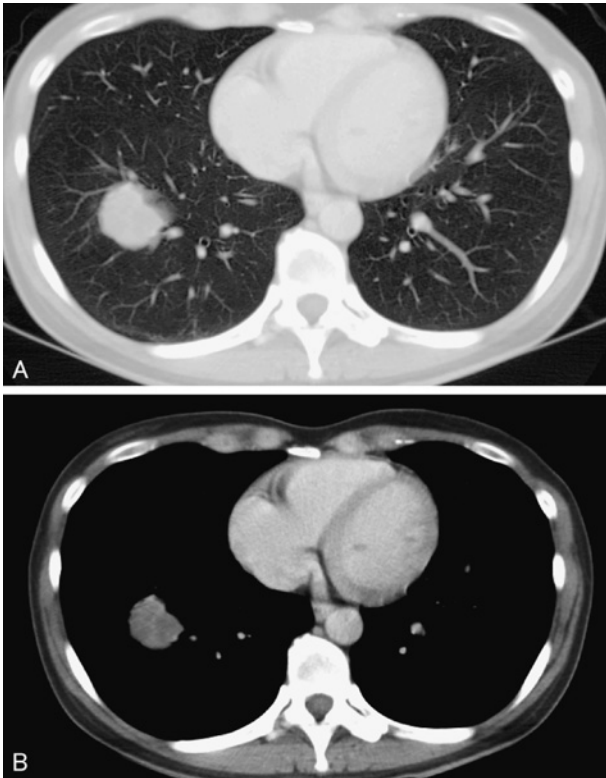
月経：32日，整。

現病歴：2014年2月の検診にて右肺陰影を認められ、再検査を指示された。4月の胸部単純写真でも同様の陰影を認められ(Figure 1A)，CT検査が施行された。右下葉に2.6×2.1 cmの気管支透亮像を有する腫瘤を認めた(Figure 2A，2B)。当院呼吸器内科では既往歴から感染症を疑い、感染項目検査のチェックと抗菌薬投与のもとに経過が観察された。

2013年8月頃より月経周期が延長し始め、翌年4月より無月経、さらに6月には妊娠反応が陽性となった。エコー検査が施行されたが胎芽は認められなかった。子宮外妊娠の疑いと偶然に見つけられた6 cm大の右卵巣囊腫の精査のため、当院婦人科を紹介された。血中hCGは1,310 mIU/mlと高値であった。外来で経過観察中に不正出血が認められ、その後、囊腫は著明に縮小した。



**Figure 1.** A chest roentgenogram showing a well-defined tumor in the right lower lung field, which gradually increased in size (A, April; B, June; C, July on 2014).



**Figure 2.** Chest computed tomography revealed a mass shadow with a well-defined margin in the right lower lobe (A). This tumor was faintly and uniformly enhanced (B).

MRI では骨盤腔内には縮小した嚢腫以外に明らかな病変を認めず、着床早期に妊娠が停止した「化学的流産」と考えられた。

2014年6月胸部X線を撮影したところ、4月に比べ3.1×2.5 cmに増大していたため (Figure 1A, 1B)、気管支鏡検査を施行した。可視範囲に異常所見を認めず、CTにて、腫瘤に関与していると考えられた右B8bはいずれも鉗子が貫通し擦過細胞診、洗浄細胞診とも腫瘍細胞は認められなかった。fluorodeoxyglucose (FDG)-PETでは腫瘍部に standardized uptake value (SUV) max 8.73の集積を認め、悪性腫瘍が否定できないため当科紹介となった。

入院時身体所見：身長 161.7 cm、体重 46.0 kg。眼球結膜には貧血、黄疸なし。表在リンパ節腫大を認めず、呼吸音・心音異常なし。両手指に軽度の変形を認めた。

血液検査所見：腫瘍マーカーはCEA 1.3 ng/ml、CYFRA 2.2 ng/ml、ProGRP 35.2 pg/ml、SLX 37 U/ml、可溶性IL-2レセプター 308 U/mlと正常域であったが、血中hCGは1,310 mIU/mlと高値であった。なお、リウマチ因子は67.8 IU/mlと上昇を認めた。

胸部X線写真 (Figure 1A, 1B, 1C)：右下肺野に境



**Figure 3.** A resected lung specimen. The tumor was solid and patchy with yellow-to-white coloration on the cut surface, measuring 35×30×30 mm in size, with a distinct boundary.

界明瞭な腫瘤を認め、4ヶ月の経過で増大傾向を示した。

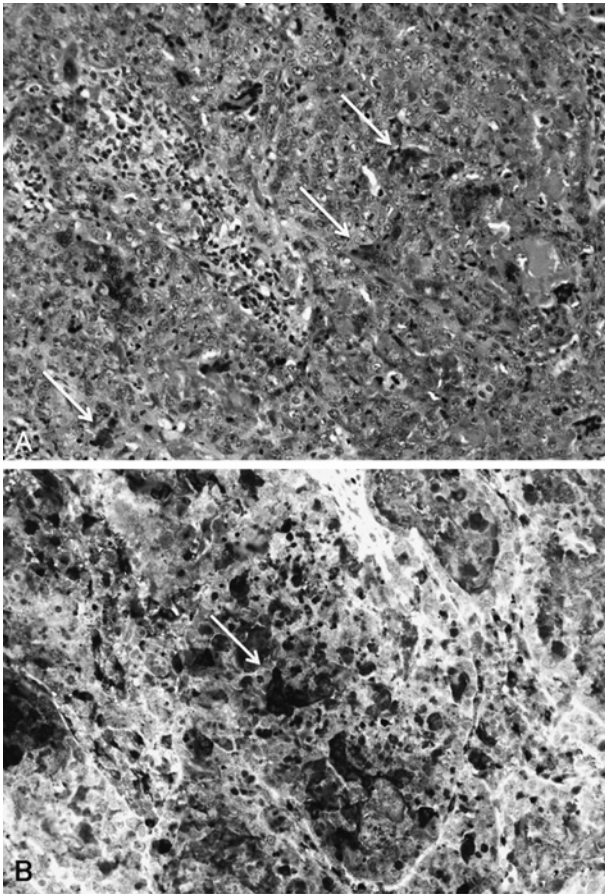
胸部造影CT (2014年7月, Figure 2A, 2B)：右下葉の中央に37×31×28 mmの境界明瞭、淡く不均一に造影される腫瘍を認めた。肺内には他に病変を認めず、肺門部および縦隔リンパ節の腫脹も認めなかった。

血中hCG上昇と奇胎妊娠の既往のあること、若年者であること、および気管支が腫瘍を貫通していたことなどから、通常の肺癌よりも、奇胎の肺転移や胚細胞性の腫瘍、悪性リンパ腫などと考えた。腫瘍が右下葉の中心部に位置するので、術前のCTガイド下生検をすれば、気胸や出血などの合併症のリスクが高いと判断し、これを行わずに手術を選択した。また術中針生検による迅速細胞診や組織診も考慮したが、偽陰性を懸念し、当初から右下葉切除を予定した。

手術所見：2014年8月、完全鏡視下に右下葉切除と2群リンパ節郭清を行った。胸腔内には胸水、癒着を認めなかった。

摘出標本 (Figure 3)：腫瘍径は35×30×30 mmで、境界明瞭な黄白色、斑状の色調を呈する、固い充実性腫瘍であった。

病理組織学的所見：組織学的に腫瘍は、明瞭な核小体と腫大した淡明核を持つ異型細胞が壊死組織を取り囲んでいる部分と、辺縁部では同様な異型細胞がシート状に集簇している部分を認めた。腫瘍細胞は一部で多核化し、合体体栄養膜細胞様に見えたが、扁平上皮癌や腺癌などの典型的な原発性肺癌を思わせる像は認められなかった。また、気管支上皮の破壊像は認めないが、脈管への浸潤が著明であった。hCGの免疫染色では腫瘍細胞の一部で強く陽性像が認められた。PLAP、inhibinの免疫染色でも陽性像が認められ、形態と免疫組織化学的所見と合わせて、絨毛癌と診断された (Figure 4A, 4B)。原発



**Figure 4.** Multinuclear tumor cells (arrows) appeared like syncytiotrophoblastic cells (H&E staining) (A). Immunohistochemical staining revealed that the tumor cells were positive for hCG (arrow, B).

性肺癌とすれば pT2aN0M0, p10, ly0, v1, pm0, stage IB であった。

術後経過：術後7日目の血中 hCG は 20 mIU/ml と著明に低下し、術後12日で軽快退院した。婦人科診では子宮および付属器には異常を認められず、組織学的には原発性肺絨毛癌と、原発不明絨毛癌の肺転移との区別はできなかったが、臨床的絨毛癌スコア20点以上、FIGO staging III 期、risk factor screening score 8 点の high risk 絨毛癌と診断され、切除後の追加投与として、MEA 療法（メトトレキサート、エトポシド、アクチノマイシン D）を計3コース施行された。血中 hCG は9月以降正常範囲内で、術後1年の現在まで無再発生存中である。

## 考 察

絨毛癌は絨毛細胞からなる悪性腫瘍で、胞状奇胎を含む妊娠に続発する妊娠性と、非妊娠性とに分けられるが、その大部分が妊娠性である。以前は胞状奇胎に続発するものが多かったが、近年の胞状奇胎治療成績の向上に

よって、奇胎以外の妊娠を原因とする症例が増加している。一方非妊娠性絨毛癌としては胚細胞性絨毛癌と、絨毛組織由来ではない癌細胞の分化異常によるものに分けられる。<sup>1</sup>

肺に原発性もしくは続発性の絨毛癌が発生する理由として、①原発巣の消退した生殖器原発の絨毛癌からの転移、②妊娠時の絨毛細胞の肺塞栓からの発癌、③胎生期の胚細胞の迷入、④通常原発性肺癌からの分化異常、などが考えられる。<sup>4</sup> ②に関しては、Tanimura らは、妊娠中絶に関連して死亡した女性10例の剖検例のうち9例の肺動脈内に絨毛細胞からなる塞栓を認めたと報告している。<sup>5</sup>

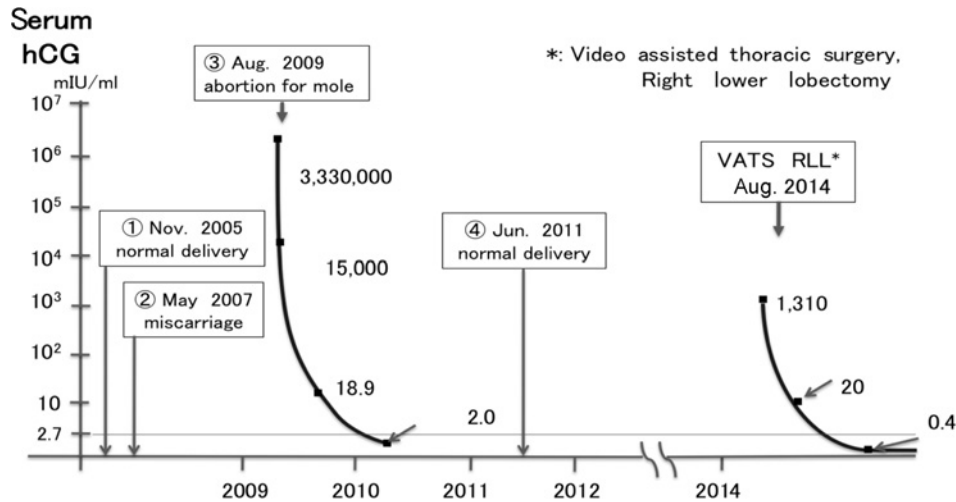
肺絨毛癌のうち、肺原発であると報告された症例は少なく、その予後は極めて不良とされている。<sup>3</sup> 文献的には肺原発絨毛癌の特徴として、i)性差はあまりなく、<sup>6</sup> ii)自覚症状として、血痰、咳嗽、胸痛を訴えることが多く、iii)男性の場合 hCG 産生による女性化乳房を認める、などがある。<sup>3,4</sup> 原発性であるとする診断基準として、婦人科悪性腫瘍の既往のないこと、肺に孤発性で、他部位に病変を認めないこと、治療により hCG が低下することとされている。<sup>3</sup>

本症例の発生の原因として、胞状奇胎の既往があるので当初はその肺転移と考えていたが、肺に孤発性で、他部位に病変を認めなかったため、肺原発も否定できなかった。しかし奇胎を含め複数の妊娠歴があること、肺原発絨毛癌の頻度が極めて低いことから、妊娠に関連した絨毛細胞由来と判断した。気管支が腫瘍を貫通していたことも、血行性の絨毛細胞の肺塞栓、または絨毛癌細胞の転移を示唆した。さらに奇胎掻爬後の経過では速やかに血中 hCG 値が正常化し、その後の厳重な観察によって正常妊娠と分娩を経過していることから、本腫瘍は奇胎由来ではなく、その後の正常分娩時の絨毛組織に由来すると考えられた (Figure 5)。

絨毛癌の化学療法はメトトレキサートをベースとした多剤併用療法が中心で、寛解率7~8割と良い成績が報告されている。<sup>7</sup> 手術不能の場合は、これらの化学療法を行い、血中 hCG が正常化してからさらに3~5コース追加することが標準とされている。<sup>8</sup>

肺絨毛癌の治療について佐野らは「原発か転移かの鑑別が困難なため、完全切除症例でも術後に上記の化学療法を追加することが予後の改善につながる」としている。<sup>4</sup> 本症例の場合、原発性肺癌としては根治切除を行い得たと考えられるが、先に述べたように肺原発と断定できないため、術後に補助化学療法として MEA 療法を3コース施行した。

hCG 値は絨毛癌細胞の病勢をよく反映する腫瘍マーカーである。絨毛癌は極めて血行性転移を来しやすい腫



**Figure 5.** The serum hCG dropped to the normal level after abortion for the partial hydatidiform mole at August 2009, and a second normal delivery was carried out two years later. In 2014, the serum hCG that rose due to choriocarcinoma dropped again to the normal level after right lower lobectomy. A normal serum hCG level is lower than 2.7 mIU/ml.

瘍であるため、Canverらは絨毛癌の術後5年間にわたり、血中もしくは尿中hCGを追跡し、上昇があれば転移再発を考え、全身化学療法を考慮すべきである、と述べた。<sup>9</sup> 本症例は術後1年経過時点までは血中hCG値が正常範囲内にあるが、今後も厳重に経過観察をしていくことが必要であると考えられた。

### 結語

奇胎の既往がある肺絨毛癌の1例を経験した。肺原発か転移性かは鑑別できなかった。転移性ならば奇胎の肺転移より、その後の正常分娩の関与が考えられた。

追加治療として化学療法(MEA3コース)が行われ、術後12ヶ月再発を認めていない。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：本論文を作成するにあたり懇篤なる御指導と御高関を承りました。兵庫県立がんセンター名誉院長坪田紀明先生に心より御礼申し上げます。

本論文の要旨は2015年日本呼吸器外科学会総会(高松)で発表した。

### REFERENCES

- 産婦人科研修の必修知識2015 D. 婦人科腫瘍. 2. 婦人科疾患各論 6) 絨毛性疾患. 日産婦誌. 2015;67:204-213.
- 伊神 修, 内田哲史, 山口哲郎, 河合誠一郎, 下村武也, 箕浦博之, 他. 子宮に原発巣を検出し得なかった転移性肺絨毛癌の1症例. 癌の臨床. 1991;37:1723-1729.
- Arslanian A, Pischedda F, Filosso PL, Di Marzio P, Oliaro A, Fraire F, et al. Primary choriocarcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125:193-196.
- 佐野 功, 南 寛行, 原 信介, 古川克郎, 及川将弘, 野中 隆. 原発性肺絨毛癌の一切除例. 日呼外会誌. 2007; 21:160-164.
- Tanimura A, Natsuyama H, Kawano M, Tanimura Y, Tanaka T, Kitazono M. Primary choriocarcinoma of the lung. *Hum Pathol*. 1985;16:1281-1284.
- Ikura Y, Inoue T, Tsukuda H, Yamamoto T, Ueda M, Kobayashi Y. Primary choriocarcinoma and human chorionic gonadotrophin-producing giant cell carcinoma of the lung: are they independent entities? *Histopathology*. 2000;36:17-25.
- 松井英雄, 関谷宗英. 婦人科癌化学療法のEBMと新たな展開 絨毛性腫瘍の化学療法. 産科と婦人科. 2002;69: 621-627.
- 西村隆一郎, 金澤浩二. 卒後研修プログラム 8. 絨毛疾患の基礎知識. 日産婦誌. 2004;56:N-660-N-665.
- Canver CC, Voytovich MC. Resection of an unsuspected primary pulmonary choriocarcinoma. *Ann Thorac Surg*. 1996;61:1249-1251.